

## САРКОЇДОЗ У ДІТЕЙ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

**О. Л. Цимбаліста**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра дитячих хвороб післядипломної освіти; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; e-mail: kaf\_ped\_FPO@mail.ru*

*Саркоїдоз зустрічається у дітей усіх вікових груп, належить до рідкісних інтерстиціальних захворювань легень без патогномічних симптомів. Існує гіпотеза про генетичну схильність до розвитку саркоїдозу.*

*Саркоїдоз розвивається в результаті порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції. У дітей до 10-річного віку саркоїдоз проявляється екстраторакальними проявами, генералізованими формами з великим клінічним поліморфізмом. У пре- і пубертатному віці саркоїдоз маніфестує інтраторакальними формами з невідповідністю мало виражених клінічних симптомів і значних рентгенологічних змін в легенях і лімфатичних вузлах середостіння.*

**Ключові слова:** діти, саркоїдоз, клініка, діагностика, терапія.

**Актуальність проблеми.** Поняття дифузних інтерстиціальних захворювань легень об'єднує велику гетерогенну групу захворювань, при яких первинно уражується інтерстицій. В даний час відомо понад 200 захворювань, які мають ознаки інтерстиціальних захворювань легень. Інтерстиціальні захворювання легень є важливою медичною і соціальною проблемою в зв'язку з складністю ранньої діагностики, тяжким (інколи фатальним окремих із них) перебігом, високим рівнем ранньої інвалідності і високою летальністю серед цих хворих [1, 9, 15, 19]. Згідно сучасних уявлень, до цієї патології відносимо як захворювання з відомою етіологією (гіперчутливий пневмоніт, токсичні і медикаментозні альвеоліти), так і захворювання з невстановленою етіологією (саркоїдоз, різні васкуліти). Окрім цього, виділяють вторинні інтерстиціальні захворювання легень, які розвиваються при системних захворюваннях сполучної тканини, нервово-м'язових та захворюваннях ендокринної системи, тонкого і товстого кишечника, щитовидної залози, ін. До групи інтерстиціальних захворювань легень також відносимо окремі синдроми: ідіопатичний гемосидороз легень (синдром Целена-Геллерстедта), ураження легень при васкулітах різного походження (синдром Гудпасчера, хвороба Вебера-Рендю-Ослера, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджда-Строса) [13, 18, 25, 27, 29].

В дитячому віці серед інтерстиціальних захворювань легень особливе місце займає саркоїдоз: зустрічається доволі рідко, характеризу-

ється великим клінічним поліморфізмом. Серед дітей різних вікових груп в результаті поліорганності уражень, відсутністю патогномічних симптомів, складністю діагностики, тяжким перебігом, особливо екстраторакальних форм [2, 4, 5, 11, 33].

Метою статті є ознайомлення лікарів-педіатрів, дитячих пульмонологів з клінікою, діагностикою та принципами лікування саркоїдозу у дітей.

Саркоїдоз – системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології і характеризується нагромадженням активованих Т-лімфоцитів (СД4+) і мононуклеарних фагоцитів, утворенням епітеліоїдно-клітинних неказеозних гранульом. При цьому переважає ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, хоча описані випадки ураження усіх органів і систем, окрім наднирників [6, 8].

Саркоїдоз поширений в усьому світі, особливо у країнах з помірним і холодним кліматом. В останні роки захворюваність на саркоїдоз зростає в усіх промислово розвинених країнах серед людей усіх вікових груп, в т.ч. серед дітей і підлітків. Пік захворювання припадає на 30-39 р., 70% пацієнтів – жінки. У дітей до 4 р. рідко зустрічаються внутрішньогрудні ураження. У 60% випадків діагностика саркоїдозу здійснюється на доклінічній стадії при профілактичних рентгенологічних обстеженнях (виявлення внутрішньогрудних форм захворювання). При звертанні виявляють хворих з екстраторакальними формами саркоїдозу (суглобовий синдром, вузлова еритема, неврологічна патологія, порушення серцевого ритму) [5, 9, 19, 20].

Етіологія саркоїдозу залишається невідомою. В даний час більшість дослідників притримується поглядів про поліетіологічність захворювання і мають значення невідомі фактори, які ведуть до порушення різних ланок імунної системи. Існує гіпотеза про генетичну схильність у розвитку і перебігу саркоїдозу. Туберкульозна природа саркоїдозу в даний час заперечена.

В даний час виділяємо три групи тригерів, які можуть призвести до реалізації різнонаправлених порушень в імунній системі і утворенні гранульом:

- бактерії, гриби і паразити;
- метаболіти рослин і тварин (пилки, спори, білки);
- сполуки металів.

Потенційними тригерами розвитку саркоїдозу вважають *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, а також ряд вірусів (CMV, EBV, Herpes virus, аденовіруси) [12, 15].

Патогенез. Саркоїдоз розвивається в результаті порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції. Характерною є загальна Т-клітинна лімфопенія за рахунок Т-хелперів. Останнє є в основі туберкульозної алергії у хворих.

Цікаві результати отримані при дослідженні клітинного складу лаважної рідини, отриманої під час бронхоскопії. Клітинний склад її відображає динаміку патологічного процесу в легеневій тканині. При цьому встановлено, що початком захворювання є нагромадження запальних імунних клітин альвеолярних макрофагів в альвеолах. Альвеолярні макрофаги приймають участь в індукції імунної відповіді: гіперпродукція інтерлейкіну-1 (IL-1), фібрoneктину, плазміногену, інтерферону-гама (IFN- $\gamma$ ), які звільняють розчинні медіатори і стимулюють інші клітини (моноцити, лімфоцити, фібробласти). Альвеолярні макрофаги виробляють фактор росту, що стимулює проліферацію фібробластів і В-лімфоцитів. В лаважній рідині зростає рівень Т-хелперів і зменшується вміст Т-супресорів, що визначає прискорену диференціацію В-лімфоцитів. Т-лімфоцити є продуцентом IL-2. Останній стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і диференціацію в ефекторні клітини, що продукують лімфокіни і визначають міграцію в крові Т-хелперів. Т-лімфоцити синтезують також хемотаксичний фактор для моноцитів, фактори росту і диференціації В-лімфоцитів, IFN- $\gamma$ , які стимулюють фібробласти. Т-клітини стимулюють IL-1 і альвеолярні макрофаги – створюється замкнуте коло, яке підтримує імунну запальну реакцію при саркоїдозі. В результаті збільшується не тільки кількість фібробластів, але і зростає їх біологічна активність – прогресує пневмофіброз. У випадку спонтанної ремісії при саркоїдозі альвеолярні макрофаги і лімфоцити продукують інгібітори росту фібробластів. Взаємодія альвеолярних макрофагів і лімфоцитів веде до формування гранульом в уражених органах і тканинах з наступною трансформацією в епітеліоїдно-клітинні гранульоми і інтерстиціальний фіброз. Підвищений рівень лізоциму і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) зумовлений активацією моноцитів і макрофагів і трансформацією їх у епітеліоїдні клітини [16, 25, 26].

Поряд з недостатністю клітинної ланки у хворих саркоїдозом має місце активація гуморальної ланки імунітету: підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів, циркулюючих імунних комплексів, високий рівень антитіл до вірусів парагрипу, герпесу, краснухи, EBV, мікоплазми, наявність в крові ревматоїдного фактору, протиядерних антитіл, антитіл до Т-лімфоцитів. Отже, при саркоїдозі має місце органне підвищення імунологічної активності: лімфоцитарна інфільтрація (альвеоліт), епітеліоїдно-клітинна гранульома, інтерстиціальний фіброз.

Для саркоїдозної гранульоми є характерним:

- відсутність неспецифічної ексудативної реакції;
- наявність периферичної мононуклеарної зони із лімфоцитів і лімфобластів;
- відсутність в центрі казеозного розпаду;
- ранній розвиток кільцевидного склерозу з гіалінозом у зоні бластних клітин [18, 19, 25].

Класифікація саркоїдозу органів дихання за даними рентгенографії органів грудної клітки (ATS/ERS/WASOG, 1999).

У відповідності до рентгенологічних змін виділяємо наступні стадії саркоїдозу.

- 0 – Відсутні зміни на рентгенограмі органів грудної клітки.
- I ст. – Двобічна прикоренева лімфаденопатія.
- II ст. – Двобічна прикоренева лімфаденопатія, зміни в паренхімі легень.
- III ст. – Зміни в паренхімі легень без двобічної прикореневої лімфаденопатії.
- IV ст. – Фіброзні зміни в легеневій тканині, в тому числі формування «сотової» легені [10, 12, 15].

**Клініка.** В останні 10-15 років має місце ріст саркоїдозу, «омолодження», перевага тяжких його форм. Безсимптомний перебіг у дітей і підлітків зустрічається рідко (12-15%) і в значній мірі частота захворювання залежить від профілактичного обстеження [5, 20].

Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномонічних симптомів. Завжди виявляємо невідповідність відносно задовільного стану і обширних уражень при рентгенологічному дослідженні. Найчастіше при саркоїдозі уражаються лімфовузли середостіння, легені, шкіра, очі, суглоби, печінка, нирки, рідше інші органи.

Залежно від особливостей перебігу виділяємо гостру і первинно хронічну форми захворювання.

Важливо відмітити, що у дітей до 10 р. (особливо дошкільного віку) частіше спостерігаються екстраторакальні прояви саркоїдозу, в т.ч. генералізовані.

Особливості перебігу саркоїдозу у дітей дошкільного віку.

➤ Генералізована форма, крім ураження коренів та паренхіми легень (перший рік життя);

1-2 роки:

- - хронічна вузлова еритема;
- саркоїдоз нирок;
- нефрокальциноз з гіперкальціємією, гіперкальційурією;
- анорексія;
- м'язова гіпотонія і слабкість;
- гіпотрофія м'язів;
- припухлість дрібних суглобів;
- генералізована лімфаденопатія;
- гепатомегалія;
- припухлість великих суглобів рук і ніг;
- гарячка;
- прискорене ШОЕ.

2-4 роки:

- безказеозна гранульома шкіри;
- висипи по шкірі;
- артрит;
- увеїт, сліпоту;
- затримка росту;
- ураження міокарду;
- гостра ниркова недостатність;
- гіпертензивна енцефалопатія;
- підшкірні вузли;
- гепатолієнальний синдром;
- протеїнурія.

5-11 років:

- тривала гарячка (>2 тижні) неясного генезу;
- втрата маси тіла, підвищена втома;
- болі в ногах;
- анемія;
- підвищена ШОЕ; високий вміст IgG, відсутність антиядерних антитіл, ревматоїдного фактору у сироватці крові; від'ємні проби на туберкуліз;
- аденопатія коренів легень.

У дітей пубертатного віку переважають інтраторакальні форми саркоїдозу, хоча описані поодинокі випадки:

- повного нефротичного синдрому внаслідок саркоїдозного ураження нирок;
- дисфонії (ураження надгортанника);
- ізольованого ураження м'язів по типу полі міозиту (доказано біопсією);
- нейросаркоїдозу (множинні фокуси у головному мозку).

Інтраторакальні форми саркоїдозу у підлітків (маніфестні форми).

Гостра форма:

- підвищення температури тіла (~25%);
- артралгії (75%);
- вузлова еритема (65%);
- генералізована лімфаденопатія (60%);
- сухий кашель (40%);
- схуднення (25%);
- гепатолієнальний синдром;
- синдром Лефгрена (лімфаденопатія середостіння, підвищення температури тіла, вузлова еритема, артралгії, підвищена ШОЕ).

Задишка появляється при розвитку дифузного пневмофіброзу на пізніх стадіях захворювання. Кровохаркання не є характерним для саркоїдозу. При синдромі Лефгрена доволі часто настає спонтанне видорощення.

У хворих з гострим перебігом саркоїдозу описаний синдром Хеерфордта-Вальденстрема, який паралельно з лімфаденопатією середостіння і підвищенням температури тіла поєднує увеїт, парез лицевого нерва. [2,5,20,25].

#### Первинно-хронічна форма.

При поступовому розвитку захворювання є безсимптомним тривалий час (40-50%) (латентна фаза). Наростає сухий, надалі малопродуктивний кашель, задишка, появляється симптоми загальної інтоксикації (підвищена втома, слабкість, похудання). Фізикальне дослідження органів дихання не є інформативним: рідко (при вираженому пневмофіброзі) може бути ослаблене дихання, крепітація вислуховується при формуванні «сотової легені». [15].

Найчастіше при саркоїдозі уражуються лімфатичні вузли середостіння (75-100%). При класичному варіанті захворювання симетрично збільшуються усі грипи бронхопультмональних лімфатичних вузлів (прикореневі) з двох сторін, однак, нерідко і трахеальні, верхні і нижні трахеобронхіальні лімфатичні вузли. Ще рідше в процес втягуються передні і задні лімфатичні вузли середостіння. Ураження зумовлене появою і подальшою дисемінацією гранульом перибронхіально і периваскулярно. Легенева дисемінація є двобічною, із симетричною локалізацією вогнищевих тіней у середніх і нижніх легеневиц полях, тіні густо розташовані з чіткими контурами, більше в медіальних зонах легень, менше по периферії. Ізольоване ураження легень при саркоїдозі є рідко. При цьому вогнищево-інтерстиціальні тіні розташовані переважно у верхніх і середніх легеневиц полях і густіше в латеральних відділах легень. Рідше виявляють зливні ділянки, множинні, добре сформовані вузли. Симптом «матового скла» спостерігається рідко. Ураження паренхіми легень за даними комп'ютерної томографії залежать від стадії і тривалості захворювання. Найчастіше при саркоїдозі в паренхімі легень виявлено вузли від 2 мм до 1 см – сукупність гранульом із або без перибронхіального фіброзу. Вузлики добре сформовані, з нерівними краями і розташовуються по ходу бронхосудинних пучків, рідше субплеврально, в міждолькових перегородках і центрилобулярно. Симптом «матового скла» спостерігається рідко і при комп'ютерній томографії органів грудної клітки.

#### Показання до бронхоскопії.

✓ При первинному звертанні з метою діагностики за результатами клініко-рентгенологічного дослідження.

✓ Через 3 міс. при відсутності ознак регресії патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах та при прогресуванні процесу. При цьому є можливість оцінити характерні для саркоїдозу зміни слизової оболонки бронхів:

- невеликі ущільнення з ділянками розширених судин довкола – 30-70%;

- дослідження цитограми в бронхоальвеолярному аспіраті: вміст лімфоцитів досягає 35-40% (гостра форма саркоїдозу), співвідношення CD4+/CD8+ клітин  $\geq 3,5$  (у здорових – 2:1);

- провести біопсію слизової оболонки бронхів (саркоїдозні гранульоми розташовуються субепітеліально);

- провести трансbronхіальний забір паренхіми легень і лімфатичних вузлів для наступного гістологічного дослідження.

Трансbronхіальна або хірургічна біопсія легень і лімфатичних вузлів середостіння є показаною при прогресуванні процесу, відсутності ефекту від терапії глюкокортикоїдами впродовж шести місяців та проведення диференційної діагностики. Біопсія є показаною при екстраторакальних ураженнях з локалізацією в периферійних лімфатичних вузлах, а також печінці, кістковому мозку, селезінці.

Гістологічна верифікація саркоїдозу: наявність саркоїдозної гранульоми. Еволюція саркоїдозної гранульоми: розсмоктування, фіброз, зокрема, паренхіми легень з формуванням «сотової» легені.

Диференційна діагностика саркоїдозу і лімфаденопатій іншого походження:

- туберкульоз;
- атиповий мікобактеріоз;
- лімфогранулематоз;
- неходжкінські лімфоми;
- лімфоїдна лейкемія;
- токсоплазмоз;
- гранулематозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі);
- хвороба котячих подряпин;
- GLUS-синдром (granulomatous lesions of unknown significance) – гранулематозні ураження невідомої етіології.

*Диференційна діагностика саркоїдозу і легневих дисемінацій іншого походження:*

- туберкульоз;
- атиповий мікобактеріоз;
- гіперсенситивний пневмоніт;
- лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень;
- медикаментозно-індуковані дисемінації легень;
- пневмоцистна пневмонія;
- мікози. [12].

В результаті дистрофічних змін при формуванні «сотової легені» утворюються кисти, булли, які м.б. причиною пневмотораксу, приєднання мікотичної інфекції, туберкульозу, вторинної інфекції.

Дуже рідко паралельно може розвиватись міждолевий плеврит з потовщенням листків або поява невеликої кількості серозно-геморагічного ексудату в плевральній порожнині [20, 32, 33].

Ураження слизової оболонки ротової порожнини, горла (5%), дихальних шляхів верхніх (слизової носа – 20%) і нижніх зустрічається надзвичайно рідко. Щільні вузлики з гіперемійованою периферією або блідо-жовті бляшки можуть появлятися на язиці, м'якому і твердому піднебінні, мигдаликах. Наявність гранульом на надгортаннику, голосових зв'язках призводить до дисфонії. Класично гінгівіт проявляється множинними гранульомами на слизовій рота і ясен і нерідко в стадії виразок. Ураження слизової бронхів в даний час спостерігається майже у половини хворих. Гранульоми розташовані субепітеліально, не викликаючи стенозу бронха. Також для саркоїдозу не є характерною компресія бронхів збільшеними лімфатичними вузлами [7, 8, 11].

*Із периферійних лімфатичних вузлів* саркоїдозні зміни спостерігаються у поверхневих шийних, надключичних, рідше – в підкрильцевих, ліктьових, пахових. Рідко є ураження лімфатичних вузлів ретроперитонеального простору, брижейки. При цьому лімфатичні вузли не спаяні між собою і навколишніми тканинами, мають чіткі границі, не болючі при пальпації. На відміну від туберкульозу лімфатичні вузли не схильні до розпаду і утворення нориць.

Ураження печінки при саркоїдозі спостерігається у 50-100% випадків. Гепатомегалія є відносно рідко (20-30%). Функція печінки при цьому є не порушеною, хоча саркоїдозні гранульоми можуть приводити до внутрішньопечінкового холестазу і цирозу печінки.

Саркоїдозне ураження селезінки (50-80%) рідко приводить до її збільшення і проявляється лейкопенією, тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, м.б. і панцитопенія. Спленомегалія спостерігається у 5-10% випадків серед хворих [5, 20].

Ураження шкіри при саркоїдозі є у 25% випадків: плямисті, вузловаті, бляшкоподібні і підшкірні вогнища.

Вузлова еритема – це алергічний васкуліт в результаті порушень в клітинній ланці імунітету. Еритематозні вузлики, злегка припідняті над шкірою, можуть появлятися в різних місцях тіла, хоч найчастіше вони локалізуються на гомілкках, стегнах, розгинальних поверхнях передпліч. Окремі вузлики можуть зливатись, утворюючи набряк. Зворотня еволюція вузликів настає через 3-4 тижні.

Поряд з вузловою еритемою м.б. справжній гранулематозний саркоїдоз шкіри, що асоціюється з хронічним перебігом і серйозним процесом. Виникають дрібні і великі вогнищеві еритематозні (папульозні, гіперпігментовані) бляшки на тильних поверхнях кінцівок, обличчі, на



старих рубцях. Інколи на їх поверхні утворюються телеангіектазії. Рідко зустрічаються щільні округлої або овальної форми вузли [17].

Ураження очей частіше спостерігається у дівчаток (20-25%): передній і задній увеїт, запалення судинної оболонки може привести до помутніння рогівки, розвитку катаракти, глаукоми, що завжди веде до зниження зору. Симптоми переднього увеїту: відчуття «пелени» перед очима, почервоніння, тяжкість і болі в очах, світлобоязнь, слезотеча. Для заднього увеїту больові відчуття і почервоніння очей не є характерними, спостерігається поступове погіршення зору [12].

Саркоїдозний процес в міокарді у дітей зустрічається дуже рідко: порушення провідності до повної атріовертикалярної блокади, серед порушень ритму частіше зустрічається тахікардія, шлуночкова екstrasистолія, дуже рідко спостерігаються фатальні аритмії, які можуть бути причиною раптової серцевої смерті. Дифузний саркоїдозний гранулематоз може призвести до утворення аневризми серця, дилатації камер з розвитком недостатності кровообігу. Локалізація гранульом в сосочкових м'язах може призвести до недостатності клапанів. В останні роки все частіше в перикарді виявляємо невелику кількість випоту. Клініка саркоїдозного ураження серця проявляється болями за грудиною, серцебиттям, перебоями, розвитком недостатності кровообігу, рефрактерної до лікування. На ЕКГ виявляємо порушення ритму і провідності. Високо інформативним для діагностики саркоїдозного процесу в міокарді є ультразвукове дослідження [5, 20, 24].

Ураження нирок при саркоїдозі є як результат кальційурії – нефрокальциноз, нефролітіаз, розвиток гострої і хронічної ниркової недостатності [5].

Зміни в кістках при саркоїдозі є рідко (в процес втягуються кістки черепа, хребців, довгих трубчастих кісток (кистоподібні просвітлення) без клінічних проявів.

Суглоби втягуються в патологічний процес у 25-50% випадків: артралгії, асептичні артрити великих суглобів мають мігруючий характер. Деформація суглобів при цьому не розвивається [10, 11, 25].

Ураження нервової системи при саркоїдозі має місце дуже рідко (5%) і ще рідше (1%) є клінічні прояви. Останні маніфестують моно-, полінейропатіями, ураженнями спинного мозку, зорових нервів, саркоїдозним менінгітом, який часто є нерозпізнаним.

Ураження ендокринної системи. Саркоїдозний процес в щитовидній залозі клінічно маніфестує гіпертиреозом з дифузним зобом, підвищенням температури тіла. Казуїстично рідко є ураження кори наднирників з клінікою хвороби Аддісона. При сприятливому перебігу настає регресія клініко-рентгенологічних проявів саркоїдозу.

Рецидив – прогресування процесу після дворічного і більш тривалого благополуччя. При цьому знову симетрично збільшуються лімфатичні вузли або з'являється легенева дисемінація. Внутрішньогрудні лі-

мфовузли уражаються переважно з одного боку або з двох, може зразу втягуватись в процес легенева тканина [2, 5, 20].

Загострення – прогресування процесу раніше двох років після закінчення курсу лікування. Причиною загострення і рецидивів є, як правило, недостатня терапія глюкокортикоїдами.

Прогресуючий перебіг (1,1-3,5%) спостерігається при частих загостреннях саркоїдозу, нашаруванні неспецифічного запалення, недостатньому лікуванні. Це постійно активний саркоїдозний процес з появою нових вогнищ дисемінації в легенях, ураженням плеври, інших органів. Розвиток пневмосклерозу веде до легеневої гіпертензії, недостатності кровообігу [15, 18].

Атиповий перебіг саркоїдозу: одностороннє ураження лімфатичних вузлів, ураження лімфовузлів верхнього середостіння, ателектаз, великі фокуси, плеврит. Атиповим є апікокаудальне поширення саркоїдозного процесу. Порожнини в легенях мають бульозно-дистрофічний характер, а не результат розпаду саркоїдозних конгломератів [20].

Діагностика саркоїдозу проводиться на основі аналізу:

- скарг;
- анамнезу;
- клінічного дослідження хворого;
- рентгенографії органів грудної клітки;
- комп'ютерної томографії органів грудної клітки;
- електрокардіографії;
- ультразвукового дослідження серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок, за показаннями – щитовидної залози;
- спірометрії;
- радіоізотопних методів дослідження;
- біопсії;
- проби Квейма;

Лабораторні дослідження.

- Гемограма: лейкопенія.

Біохімічні показники сироватки крові: гіперкальціємія, гостро-запальні тести і протеїнограма – без запальних реакцій [12, 13, 15].

Імунограма: зменшення вмісту Т-лімфоцитів, Та-лімфоцитів, Т-хелперів, підвищений вміст Т-супресорів, знижена активність натуральних кілерів, підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів, IgM. Протилегеневі антитіла виявляємо у 22%, протиядерні – у 30% випадків серед хворих. Знижена фагоцитарна активність нейтрофілів. Підвищений рівень лізоциму в крові, ангіотензин-перетворюючого ферменту (60%). Специфічність останнього є досить високою (95%) [12, 14].

Бронхоскопія: враховуємо характер слизової; цитограма лаважної рідини – лімфоцитоз (35-40% при нормі 6-8%), при прогресуванні пневмофіброзу наростає нейтрофіліоз. В лаважній рідині визначаємо субпо-

пуляції лімфоцитів (CD4+/CD8+клітин  $\geq 3,5$ , а у здорових – 2/1), імуноглобуліни, колагеназу, ін.) [23, 28, 14].

### **Лікування.**

Базова терапія – глюкокортикоїди.

Глюкокортикоїди *не є показані* хворим з вперше діагностованим інтраторакальним саркоїдозом I-II стадії при відсутні клініки і екстраторакальних уражень. Повторне рентгенологічне обстеження проводимо через 3 міс. При позитивній динаміці призначаємо контрольне рентгенологічне обстеження ще через 3 міс. При відсутності позитивної рентгенологічної динаміки або недостатніх темпів регресії призначаємо похідні амінохінолонів (гідроксихлорохін) або пентоксифілін. Окрім цього, похідні хінолінів є показаними при недостатньому ефекті глюкокортикоїдів у поєднанні з останніми, а також при зниженні дози глюкокортикоїдів. Гідроксихлорохін призначаємо по 0,2 г два рази на добу впродовж 3-6 міс. залежно від темпів регресії, надалі – по 0,2 г один раз на добу до одного року. Хіноліни є ефективними при ураженні шкіри, центральної нервової системи і гіперкальціємії. Однак, вони можуть викликати незворотні ураження тканин ока і привести до сліпоти. Тому хворих повинен оглядати періодично офтальмолог [3, 12].

Пентоксифілін також призначаємо у поєднанні з глюкокортикоїдами при недостатній ефективності останнього. Поскільки фактор некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ) є провідним цитокином, який приймає участь у формуванні гранульоми і персистенції хронічного запального процесу, тому для лікування саркоїдозу використовують препарати з анти-TNF $\alpha$ -активністю. Серед останніх перевагу надають пентоксифіліну, так як він пригнічує спонтанну та індуковану продукцію TNF $\alpha$  у вигляді монотерапії і у поєднанні з глюкокортикоїдом всередину або внутрішньовенно в добовій дозі 1200мг. При прогресуванні патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах призначається терапія глюкокортикостероїдами [12, 31].

При гострому перебігу захворювання (синдром Лефгрена) призначаємо нестероїдні протизапальні препарати. У випадку відсутності ефекту лікування впродовж двох тижнів призначаємо преднізолон в дозі 0,3 мг/кг маси тіла на добу всередину впродовж одного місяця з подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни [5, 12, 20].

Показання до терапії глюкокортикоїдами [8, 12, 21, 22].

- Усі стадії саркоїдозу з екстраторакальними проявами: ураження ЦНС, очей, серця, гіперкальціємія.

- Друга стадія саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, болі в грудях, знижена фізична активність) та порушеннями в системі зовнішнього дихання.

- Третя стадія саркоїдозу з вираженими клінічними проявами та порушеннями вентиляційної і дифузійної здатності легень.

Режим ГК-терапії. При суто інтраторакальних формах саркоїдозу глюкокортикоїди призначаємо в дозі 0,5 мг/кг маси тіла у розрахунок на преднізолон впродовж одного місяця. Надалі дозу поступово знижуємо до 0,25 мг/кг маси тіла до кінця третього місяця. Найбільш ефективним препаратом з групи глюкокортикоїдів є метилпреднізолон, так як він має меншу (порівняно з преднізолоном) мінеролокортикоїдну активність. Початкова доза метилпреднізолону складає 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця третього місяця – 0,2 мг/кг маси тіла, а до кінця шостого місяця – 0,1 мг/кг маси тіла. Проводимо в кінці третього місяця лікування контрольну комп'ютерну томографію легень. При позитивній клінічній і рентгенологічній динаміці дозу преднізолону надалі знижуємо до 0,125 мг/кг маси тіла до кінця шостого місяця лікування. Наступні шість місяців дозу не змінюємо. У випадку відсутності ефекту від лікування проводимо додаткові обстеження для виключення іншої патології. При відсутності останньої необхідно провести корекцію лікування саркоїдозу.

Показання до призначення інгаляційних глюкокортикоїдів: виражений обструктивний кашель, задишка, затруднене дихання. Використовуємо будесонід (800-1600 мг) або флютиказон (500-1000мг) у високих дозах два рази на добу. Місцево використовуємо ГК (мазі, креми) при саркоїдозі шкіри, місцево вводимо при ураженні гортані, очей (краплі).

При саркоїдозі з ураженням очей, центральної нервової системи, серця, гіперкальціємії і гіперкальційурії доза преднізолону складає 1,0 мг/кг маси тіла, метилпреднізолону – 0,8 мг/кг маси тіла впродовж чотирьох тижнів, надалі поступово знижуємо до 0,4 мг/кг маси тіла до кінця третього місяця і до 0,2 мг/кг маси тіла – до кінця шостого місяця та до 0,1 мг/кг маси тіла (підтримуюча доза) – до кінця дев'ятого місяця. Добову дозу ділимо згідно добового ритму секреції ендogenous кортизолу на два прийоми: 2/3 – зранку, 1/3 дози – до полудня. Паралельно призначаємо препарат калію [5, 12, 20].

**Імунодепресанти і цитостатики:** метотрексат, азатиоприн.

Цитостатичні препарати належать до препаратів другої лінії і призначають їх при резистентності до глюкокортикоїдів або при наявності протипоказів і розвитку важких небажаних реакцій при їх використанні. Препаратом вибору при цьому є метотрексат, який використовуємо у вигляді монотерапії або у поєднанні з глюкокортикоїдами [12].

Метотрексат – протизапальний, імуносупресивний препарат, ефективний при саркоїдозі легень в дозі 5-15 мг 1раз в тиждень впродовж 6-24 тижнів. При цьому можливе зниження дози глюкокортикоїдів. При тяжкому саркоїдозному іридоцикліті у дітей використовуємо метотрексат по 7,25-12,5 мг/м<sup>2</sup> один раз в тиждень всередину впродовж 28-29 тижнів. Метотрексат є ефективним при рефрактерному до глюкокортикоїдів саркоїдозі. Курс лікування – 1-6 місяців – 2 роки при недостат-

ньому ефекті або непереносимості глюкокортикоїдів. Одночасно з метотрексатом призначаємо фолієву кислоту по 1 мг/добу. Перед початком лікування метотрексатом, надалі через кожні 1-3 місяці визначаємо вміст АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну, креатиніну і сечовини у сироватці крові. За показаннями проводимо серологічні дослідження на ВІЛ, гепатити В і С, тест на наявність IFN- $\gamma$  (IGRA) для виявлення мікобактерій туберкульозу. Загальний аналіз крові призначаємо через кожні 2-3 тижні за весь час лікування.

Враховуючи можливі небажані реакції при лікуванні метотрексатом і протипоказання до його використання (ниркова, печінкова недостатність, супресія кісткового мозку, гостра або хронічна інфекція). При розвитку небажаних реакцій, зокрема, з боку шлунково-кишкового тракту, дозу метотрексату розділяємо на кілька прийомів або переходимо на парентеральне введення та альтернативний препарат.

Азатиоприн – цитостатик і імунодепресант, використовуємо з глюкокортикоїдами або самостійно, також призначаємо при рефрактерному до глюкокортикоїдів саркоїдозі. Лікування починаємо з 1/3 дози, збільшуючи її через кожні 10 днів на 1/6 дози під контролем кількості лейкоцитів і тромбоцитів в периферійній крові. Терапія триває шість місяців під контролем клініко-рентгенологічних даних. При рівнях лейкоцитів  $\leq 4 \times 10^9$ /л, тромбоцитів  $< 100$  тис/мм<sup>3</sup> лікування азатиоприном припиняємо або зменшуємо дозу на 50%. Контрольна гемограма проводиться щотижня. Якщо позитивної динаміки немає, то препарат відміняємо до нормалізації складу гемограми. Враховуємо інші небажані реакції.

Моноклональні антитіла до TNF- $\alpha$  (інфліксимаб, лефлуномід) призначаємо при відсутності ефекту від глюкокортикоїдів і цитостатиків. Лефлуномід призначаємо в початковій дозі 20 мг/добу. При розвитку токсичних реакцій дозу знижуємо до 10 мг/добу. Лікування триває шість місяців, а при необхідності – довше. Інфліксимаб призначаємо внутрішньовенно в разовій дозі 3-5 мг/кг маси тіла з швидкістю 2 мл/хв впродовж двох годин. Повторне введення препарату проводять через 2-6 тижнів після першого введення у тій же дозі (фаза індукції) і надалі – через кожні вісім тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювань [12, 30].

Нестероїдні протизапальні препарати використовуємо при наявності суглобового синдрому, ураженні м'язів [5, 12, 20].

Протитуберкульозні препарати показані при наявності старих туберкульозних змін і можливості їх ре активації, позитивних туберкулінових пробах [12, 13, 15].

### **Висновки.**

- Саркоїдоз належить до рідкісних захворювань і зустрічається у дітей усіх вікових груп.

- У дітей у віці 1-10 років саркоїдоз маніфестує екстраторакальними та генералізованими формами без патогномічних симптомів, з великим клінічним поліморфізмом.

- Для дітей пре- і пубертатного віку характерними є інтраторакальні форми саркоїдозу з невідповідністю мало виражених клінічних симптомів і значних рентгенологічних змін в легенях і лімфатичних вузлах середостіння.

- Лікування саркоїдозу спрямоване на патогенетичні ланки його розвитку, так як етіологія не встановлена.

### *Література*

1. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – 562 с.
2. Браженко Н.А. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, Б.И. Вишневыский. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 368 с.
3. Визель А.А. Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований / А.А. Визель, М.Э. Гурылева, Е.А. Визель // Клиническая микробиология, антимикробная терапия. – 2004. – Т.6, №3. – С. 232-240.
4. Визель А.А. Саркоидоз : от гипотезы к практике / Под ред. А.А. Визель. – Казань: Фэн, 2004. – 123 с.
5. Визель А.А. Саркоидоз у детей / А.А. Визель, М.Э. Гурилева // Педиатрия. – 2004. – №2. – С. 67-70.
6. Визель А.А. Саркоидоз: обзор работ последних лет / А.А. Визель // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 83-88.
7. Деякі особливості будови слизової бронхів при саркоїдозі: дослідження біоптатів / І.В. Гомолко, А.Ф. Піддубний, М.Ф. Яцина [та ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 1994. – №4. – С. 25-29.
8. Борисов С.Е. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания / С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, В.П. Ефимовский // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №6. – С. 51-64.
9. Интерстициальные болезни легких: Практич. руководство / Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова, [и др.]; Под. ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтера, 2007. – С. 120-144.
10. Ковальський О.В. Радіологія. Променева терапія. Променева діагностика: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / О.В. Ковальський, Д.С. Мечев, В.П. Данилевич. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 512с.
11. Лучевая диагностика. Детские болезни / Г. Штаатц, Д. Хоннеф, В. Пирот, Т. Радков. – М.: МЕД пресс-информ, 2010. – 400 с.
12. Наказ МОЗ України №634 від 08.09.14 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі».

13. Окорочков А.Н. Руководство по лечению внутренних болезней: т.1. Лечение болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. – М.: Мед.лит., 2008. – 384 с.
14. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания / Т. Зубович, А.К. Абрамовская, В.С. Камышников [и др.] // Пульмонология. – 1996. – №2. – С. 50-54.
15. Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
16. Редкие интерстициальные заболевания легких/ Под ред. В.К. Гаврисюка. – К., 2012. – 148 с.
17. Савоськина В.А. Саркоидоз кожи (болезнь Бенье-Бека-Шауманна) / В.А. Савоськина // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2014. – №8(77). – С. 15-18.
18. Самцов Л.В. Саркоидоз / Л.В. Самцов, М.М. Илькович, Н.С. Потекаев. – СПб.: Невский діалект, 2001. – 138 с.
19. Справочник по пульмонологии / Под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – С. 680-693.
20. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 2010. – 268 с.
21. Толох О.С. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз / О.С. Толох // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – №5(16). – С. 52-63
22. Толох О.С. Аналіз лікування хворих на саркоїдоз з різними варіантами перебігу / О.С.Толох // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. – №1-2(20-21). – С. 52-58.
23. Хвороби-сирітки в кардіології. Випуск II / За ред. Ю.А. Іваніва, Н.Д. Орищин. – Львів, 2014. – 87 с.
24. Черняховская Н.Е. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания: учебн. пособие / Н.Е. Черняховская, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. – М.: МЕДпрес-информ, 2008. – 128 с.
25. Шмелев Е.И. Саркоидоз / Е.И. Шмелев // Атмосфера: Пульмонолог. и алергол. – 2004. – №2. – С. 3-10.
26. Bargagli E. The analysis of tryptase in serum and bronchoalveolar lavage of sarcoidosis patients / E.Bargagli, A.Mazzi, F.Mezzasalma // Europ. Respir. J. – 2008. – Vol 32, №52. – P. 18-72.
27. Vaughman R.P. Treatment of sarcoidosis / R.P. Vaughman U. Costabel du R.M. Bois // Clin. Chest. Med. – 2008. – Vol 29. – P. 533-548.
28. Cervis L. The reflection of the ventilator dysfunction by the bronchoalveolar lavage cytological pattern in newly diagnosed sarcoidosis / L.Cervis, C. Teleaga, D.Ionita // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol 32, №52. – P. 34-41.
29. Drent M. Sarcoidosis / M.Drent, U.Costabel Eur. Respir. Mon. – 2005; 10. – P. 32.

30. Gogali F. Interferon- $\gamma$  released assay (IGRA) in Greek patients with sarcoidosis / F. Gogali, M. Matthaïou, I. Margelis // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol.32, №52. – P. 28-51.
31. Kieszko R. TNF-alfa and TNF-beta gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis / R. Kieszko, S. Chocholska, P. Krawczyk // Eur. Respir.J. – 2008. – Vol.32, №52. – P.31-69.
32. Kukol P. Sarcoidosis of plevra / P. Kukol I. Jonner, P. Oravec // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol 32 ,№52. – P. 42-46.
33. Milman N. Sarcoidosis in Denmark long term follow-up of 46 children / N. Milman, C.B. Svendsen, A.L. Hoffman // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol.32, №52. – P. 34-38.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 11.12.2014 р.*

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Волосянком А.Б.**,  
д.м.н., професором **Колосковою О.К.** (м. Чернівці)*

### **SARCOIDOSIS IN CHILDREN: MODERN VIEWS ON THE MECHANISM OF THE DEVELOPMENT, CLINIC, DIAGNOSTICS, TACTICS OF TREATMENT**

**O. L. Tsymbalista**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; Chair of children's diseases  
of post diploma education; 76018, Ivano-Frankivsk, Galitska str., 2;  
e-mail: [kaf\\_ped\\_FRO@mail.ru](mailto:kaf_ped_FRO@mail.ru)*

*Sarcoidosis is met in children of all age groups. It belongs to the rares interstitial diseases of the lungs without pathognomic symptoms. There exists a hypothesis about genetic tendency to the development of sarcoidosis.*

*Sarcoidosis develops as a result of disturbances in the immune system with the following development of systemic granulomatous reaction. In children before 10 years of age sarcoidosis is manifested by extrathorathic signs, with generalized forms of large clinical polymorphism. In pre- and pubertal age sarcoidosis is manifested by intrathorathic forms with nondisparity of feebly marked clinical symptoms and considerable roentgenological changes in the lungs and lymph nodes of the mediastinum.*

**Key words:** *children, sarcoidosis, clinic, diagnostics, therapy.*